

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 4 月 1 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8]

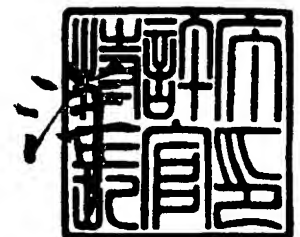
出 願 人
Applicant(s): 国立循環器病センター総長
株式会社ブリヂストン

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2 0 0 5 年 1 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 P-11100

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市緑丘 3 - 1 1 - 1 5 - 3 1 0

 【氏名】 中山 泰秀

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府寝屋川市国松町 2 7 - 8

 【氏名】 西 正吾

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県藤沢市亀井野 9 6 7 - 1 7

 【氏名】 根本 泰

【特許出願人】

 【識別番号】 591108880

 【氏名又は名称】 国立循環器病センター総長

【特許出願人】

 【識別番号】 000005278

 【氏名又は名称】 株式会社ブリヂストン

【代理人】

 【識別番号】 100086911

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 重野 剛

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 004787

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ステント

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントであって、複数のステント本体がそれらの長手方向に配列され、該ポリマーフィルムによって一体化されていることを特徴とするステント。

【請求項 2】 ステント本体同士は互いに独立していることを特徴とする請求項 1 のステント。

【請求項 3】 前記ステント本体はメッシュ状金属部材よりなることを特徴とする請求項 1 又は 2 のステント。

【請求項 4】 該微細孔が略均一な間隔をおいて配置されている請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項のステント。

【請求項 5】 前記微細孔は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ の間隔で設けられ、且つ $5 \sim 500 \mu\text{m}$ の直径を有することを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 のステント。

【請求項 6】 前記柔軟性ポリマーフィルムはセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムであることを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 のステント。

【請求項 7】 前記セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは $10 \sim 100 \mu\text{m}$ の厚さを有することを特徴とする請求項 6 のステント。

【請求項 8】 前記ポリマーフィルムが生体内分解性ポリマーによって被覆されていることを特徴とする請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項のステント。

【請求項 9】 前記生体内分解性ポリマーが薬物を含有することを特徴とする請求項 8 のステント。

【請求項 10】 前記薬物が FK506、ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバンから選ばれたものであることを特徴とする請求項 9 に記載するステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は近年外科手術、特に冠動脈手術に用いられるステント（管腔内移植片）に関する。詳細には、ステント本体を柔軟性を有するポリマーフィルムでカバーしたステントに関する。

【0002】

【従来の技術】

従来虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術（P T C A）、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞やP T C A施行部位の再度の狭窄（いわゆる再狭窄）が生じる確率が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデータによるとバルーンカテーテルによる手術の75%近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

【0003】

ステント本体は血管等の管腔内を通して運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントはたん管、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。特に本発明を理解するためには、ステントの利用分野が益々広がることと、将来ステントは多くの手術で用いられること、脳外科の分野での利用にともない極細ステントの重要性が高まることが予想される。

【0004】

ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であることから、ステント本体挿入後数週間内に血栓症が発症する。つまり金属ステント自体が血栓性を有することから血液に晒されるとアルブミンやフィブリノーゲンなどの血漿蛋白と接触し血小板の粘着から凝集が起きる。また金属製ステント本体を留置することにより血管内膜の肥厚を促しこれも再狭窄のひとつの原因

になっているという指摘もある。特開平11-299901号には、図3, 4に示すように、金属製ステント本体の外周面を、微細孔を融した柔軟なポリマーフィルム19で被覆したステント20が記載されている。なお、図4はステント20を拡張させた状態を示している。

【0005】

【特許文献1】

特開平11-299901号

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するために、生体組織では血栓などが起きにくい。上記特開平11-299901号のステントは、ポリマーフィルムで金属製ステント本体の外周面を被覆することにより、適度な細胞の内皮化を促進し血栓性を低下させる。

【0007】

本発明は、血栓発生性が更に低下されると共に、屈曲性に優れたステントを提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明のステントは、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントであって、複数のステント本体がそれらの長手方向に配列され、該ポリマーフィルムによって一体化されていることを特徴とするものである。

【0009】

かかる本発明のステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。本発明のステントは、複数のステント本体を備えており、ステント本体同士の

間で柔軟に屈曲するので、屈曲性に優れる。

【0010】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して実施の形態について説明する。図1, 2はステント本体の説明図、図5, 6はステントの説明図である。なお、図5, 6は模式図であり、特に厚さについては実際よりも著しく厚く示されている。

【0011】

図5, 6に例示される通り、この実施の形態に係るステント1は、複数個のステント本体10が同軸的に配列され、ポリマーフィルム2によって内外両周面が被覆され、且つ該ポリマーフィルム2によって一体化されたものである。

【0012】

本発明のステントを構成するステント本体は、長さが2～40mm程度であり、直径が長さの10～100%程度の管状である。このステント本体は、柔軟に拡張しうるように、メッシュ状であることが好ましく、特に図1の如く斜交格子状であり且つ格子の延在方向が螺旋方向となるものが好ましい。

【0013】

このステント本体は好ましくは生体適合性のある金属製とされる。この生体適合性のある金属としては、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニッケル・チタン合金等が例示される。

【0014】

本発明では、このステント本体が複数個、好ましくは2～10個、特に好ましくは2～5個、それらの長手方向に配列されている。好ましくは、ステント本体の間に、ステント本体の直径の0.1～100%程度の間隔が形成される。

【0015】

ステント本体同士は、互いに独立しており、相互間が被覆ポリマーフィルムによってのみ連結されていることが好ましい。ただし、ステント本体の端部の周方向の1箇所同士が好ましくはステントと同材料の線状材によって連結されてもよい。周方向の1箇所同士が連結されていても、ステントの屈曲性はそれほど阻害されない。この線状体によってステント本体同士を連結することにより、ステン

トの長手方向の引張強度を高めることができる。ただし、この線状体が省略されることにより、ステントの屈曲性が著しく高いものとなる。

【0 0 1 6】

複数のステント本体は、好ましくは高精度に同軸に 1 列に配置され、内外両周面に柔軟なポリマーフィルムが被着され、連続筒状とされる。このポリマーフィルムは、ステント本体の繋ぎ目同士の間においても筒状に存在し、ステント 1 の内周面及び外周面の双方において一端から他端まで、ポリマーフィルム 2 が連続して存在する。

【0 0 1 7】

柔軟性ポリマーフィルムとして用いる材料としては、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコーン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いる事ができる。それらの中でも特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

【0 0 1 8】

セグメント化ポリウレタンポリマーは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレア結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作っているものである。このセグメント化ポリウレタンポリマーのフィルムは、抗血栓性に優れている。また、強度、伸度等の特性に優れており、ステントが拡張される際にも破断することなく十分伸長できる。

【0 0 1 9】

このセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは 1 0 ～ 1 0 0 μ m 特に 2 0 ～ 5 0 μ m の厚さを有することが好ましい。

【0 0 2 0】

このポリマーフィルムには複数の微細孔が設けられている。この微細孔は、ランダムに配置されてもよいが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味

ではなく、微細孔の間隔が制御された方法でほぼ一定の間隔に配置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入りできる大きさであればどのような大きさや形状でもよい。好ましくは、直径が $5 \sim 500 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $20 \sim 100 \mu\text{m}$ の円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことであり、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化する。

【0021】

この微細孔の配置密度が高すぎるとポリマーフィルムの強度が低下すると共に、内膜組織の侵入が進みすぎ、密度が低すぎると内皮細胞のステント内側への増殖が十分に生じない。従って、微細孔は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 、好ましくは、 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば $10 \sim 50$ 本の直線からなる。

【0022】

この微細孔は、ポリマーフィルムをステント本体の内外両周面に被着させた後、レーザー等により穿孔して設けるのが好ましい。

【0023】

本発明では、セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムなどの基材ポリマーフィルムが、生体内分解性ポリマーによってコーティングされてもよい。このような生体内分解性ポリマーとしては、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリギオキサノン、キチンなどが例示される。

【0024】

また、この生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖促進剤、増殖阻止剤、免疫抑制剤などの治療薬を含有させてもよい。この治療薬は、生体内分解性ポリマーの分解に伴って体内に放出され、血栓の生成を抑制したり、内皮細

胞の増殖を促進して早期に内皮化を得るのに有効である。

【0025】

この治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェプロールアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子(VEGF)、ラパマイシン、FK506等の薬物が挙げられる。

【0026】

なお、この生体内分解性ポリマーのコーティング層は、ステントを生体内分解性ポリマー溶液に浸漬することにより形成することができる。ポリマー溶液に浸漬して引き上げた後に紫外線などによって重合を促進してもよい。後述の遠心成形法によりポリマーフィルムを形成する場合、生体内分解性ポリマー層も遠心成形法により形成されてもよい。この上記生体内分解性ポリマー溶液中に上記の治療薬を配合すると、治療薬を含有したコーティングが形成される。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

【0027】

本発明のステントは、人体内の細かな血管内での移動をスムーズにするために、外表面を潤滑性ポリマーによってコーティングされてもよい。そのような潤滑性ポリマーとして、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどがあげられる。

【0028】

本発明のステントを製造するには、マンドリルをポリウレタン等のポリマー溶液へ浸漬してポリマーを円筒形にコーティングし、この上に少し拡張した金属ス

テント本体を強く重ね、さらにポリマー溶液へ浸漬させて被膜化させることで両面コートし、次いで、レーザー加工した後、両端のフィルムを切り離し、ステントを抜き出せばよい。

【0029】

また、一端が封じられた筒状のカバーストリップを製造し、これをステント本体の外周面及び内周面に被着させてもよい。このカバーストリップをステント本体の外周面に被着させるには、該カバーストリップ内に気体を送り該カバーストリップが十分に開いた状態でステントを該カバーストリップ内に挿入し、気体の送風を止めることにより該カバーストリップを収縮させてステントの外周面に密着させればよい。ステント本体の内周面にカバーストリップを被着させるには、カバーストリップをステント本体内に挿入し、次いでカバーストリップ内に気体を送り供給して拡張させ、ステント本体の内周面に密着させればよい。ステント本体からはみ出した余分のカバーストリップは、切除するのが好ましい。

【0030】

本発明のステントは、遠心成形法によっても成形することができる。

【0031】

即ち、円筒状の成型型をその軸心回りに高速回転させておき、ポリマーフィルム用樹脂材料液を供給して外層用ポリマーフィルムを成形する。この樹脂材料液は、ポリマーの溶液であってもよく、モノマー等の重合性の樹脂材料液であってもよい。必要に応じ、乾燥や紫外線照射による硬化処理を施した後、成型型中の外層用ポリマーフィルムと同心状となるように複数のステント本体を挿入する。次いで成型型を高速回転させ、その内部へ内装用ポリマーフィルムの樹脂材料液を供給して内装用ポリマーフィルムを成形する。この内装用ポリマーフィルムを乾燥、紫外線照射などにより硬化させた後、脱型することにより、ステントが製造される。

【0032】

【実施例】

実施例 1

ステント本体として、図 1 に示す直径 4 mm、長さ 13 mm、厚さ 0.2 mm

のメッシュ状のステント本体 10 を採用した。

【0033】

図 2 は、拡張した後の金属製ステント本体 10' の側面図である。この金属製ステント本体 10' は、直径 8 mm、長さ 13 mm、厚さ 0.2 mm である。

【0034】

3 個のこの金属ステント本体 10 の内周面及び外周面にセグメント化ポリウレタンポリマーフィルム 2 を被着させてなるステントを製造した。具体的には、マンドリルをポリウレタン溶液へ浸漬してポリウレタンを円筒形にコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体 3 個を各ステント本体間に 2 mm の間隔をあけて強く重ね、さらにポリウレタン溶液へ浸漬させて被膜化させることで両面コートし、さらにレーザー加工してポリマーフィルムに微細孔を穿設した後、両端のフィルムを切り離し、メタノールへ浸漬してステントをマンドリルから抜き出した。これにより、内周面のポリマーフィルムの厚さ 30 μ m、外周面のポリマーフィルムの厚さ 50 μ m の筒状成形体（ステント素体）が得られた。

【0035】

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液に商標名 Capdiomat のセグメント化ポリウレタン（Kontoron Cardiovascular Inc. 製）を 10 重量%溶解させた溶液である。

【0036】

上記ステント素体に対し、エキシマレーザーにより直径 100 μ m の穴を 200 μ m の間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一行穴を穿けた後、円筒状ポリマーフィルムを円周方向に 15° ずつ回転させ全周上で 24 列の穴を穿けた。

【0037】

比較例 1

長さ 40 mm のステント本体を 1 個だけ用いた他は実施例 1 と同様にしてステントを製造した。

【0038】

これらの実施例 1 及び比較例 1 のステントを水平に配置し、その一端を固定し

、他端に 5 g の鉛直下向き荷重を加えたところ、実施例 1 では 5 mm の変位であるのに対し、比較例 1 の変位は 0 mm に止まった。

【 0 0 3 9 】

なお、実施例 1 のステントを兔頸動脈に移植し、1 ヶ月後に観察を行った。その結果、内膜肥厚が薄いと共に、血栓形成は抑制されることが認められた。

【 0 0 4 0 】

【発明の効果】

本発明のポリマーフィルムカバーを内外両周面に設けた金属製ステントは、柔軟に屈曲すると共に、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

ステント本体の斜視図である。

【図 2】

拡張させたステント本体の斜視図である。

【図 3】

従来のステントの斜視図である。

【図 4】

拡張させた図 3 のステントの斜視図である。

【図 5】

実施の形態に係るステントの模式的な斜視図である。

【図 6】

(a) 図は図 5 の VI-VI 線断面図、(b) 図は (a) 図の B 部分の拡大図である。

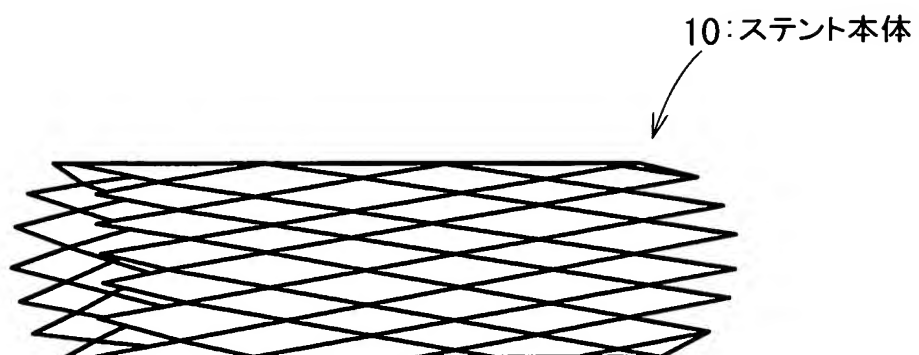
【符号の説明】

- 1 ステント
- 2 ポリマーフィルム
- 10 ステント本体
- 19 ポリマーフィルム

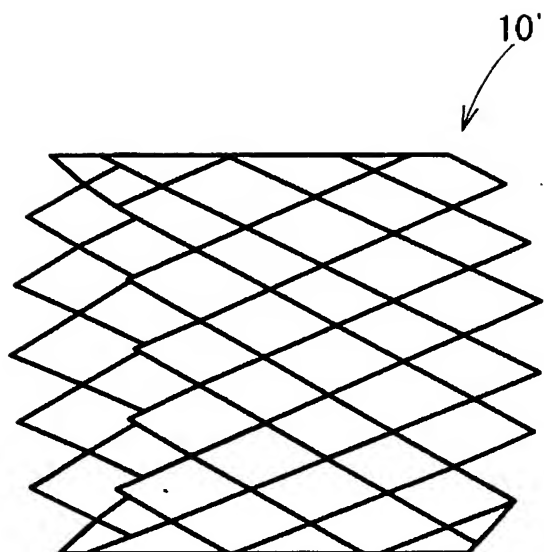
2 0 ステント

【書類名】 図面

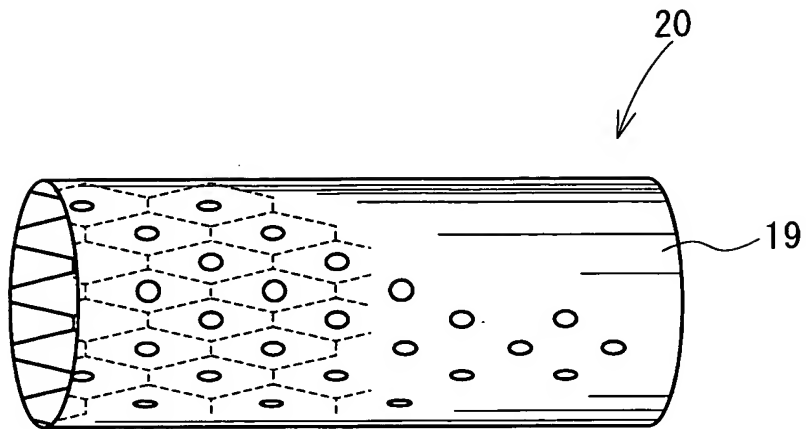
【図 1】



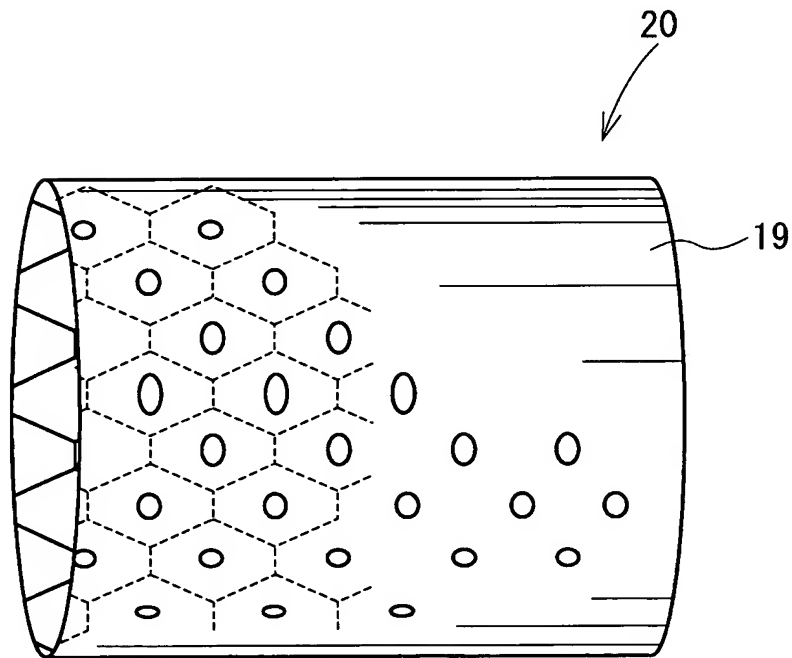
【図 2】



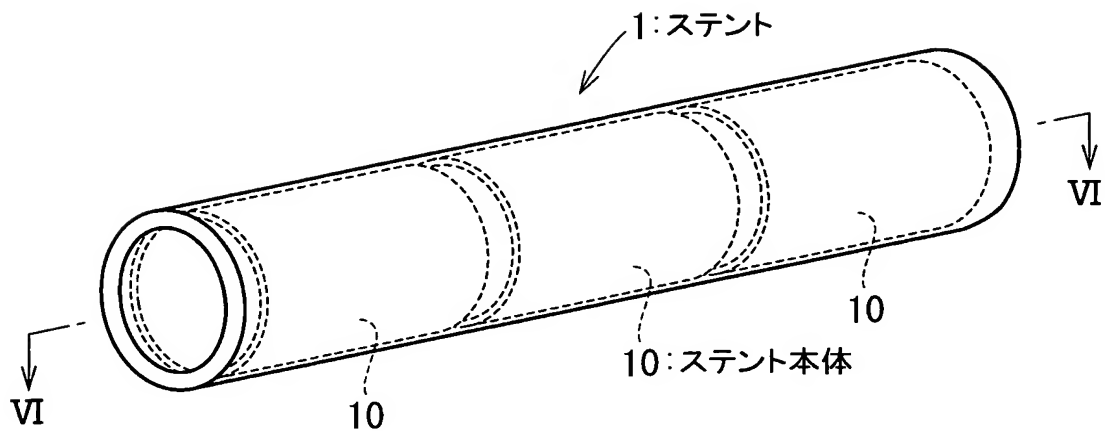
【図 3】



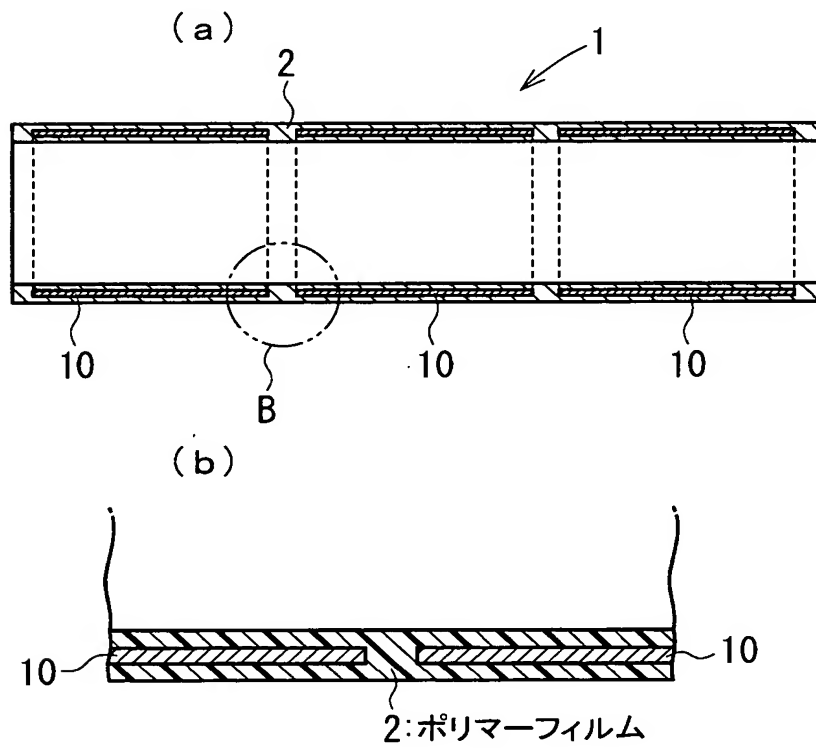
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 柔軟に屈曲すると共に、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができ、ステントに優れた生体適合性を与えることができるステントを提供する。

【解決手段】 複数の拡張可能な管状の複数のステント本体 10 と、該ステント本体 10 の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔が穿孔された柔軟なポリマーフィルム 2 とを有するステント 1。ステント本体 10 は、それらの端部同士の間で若干の間隔をあけて同軸に配列され、ポリマーフィルム 2 によって内外両周面が被覆されると共に連結されたものである。柔軟性ポリマーフィルム 2 はセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムである。このフィルムが生体内分解性ポリマーによって被覆されてもよい。

【選択図】 図 5

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8
受付番号	5 0 3 0 0 6 1 5 2 6 3
書類名	特許願
担当官	田口 春良 1 6 1 7
作成日	平成 1 5 年 4 月 1 8 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 4 月 14 日

次頁無

特願 2003-109168

出願人履歴情報

識別番号 [591108880]

1. 変更年月日	1991年 5月24日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号
氏 名	国立循環器病センター総長



特願 2 0 0 3 - 1 0 9 1 6 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 2 7 8]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 1 0 番 1 号

氏 名

株式会社ブリヂストン